FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

585

THÈSE

Année 1966 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre GOLSTEIN

né le 1er mai 1939 à Paris

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ESSAI DE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES PAR LA METHYL GLYOXAL-BIS (GUANYLHYDRAZONE) SEULE OU ASSOCIEE A LA 2 HYDROXYSTILBAMIDINE

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1966 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre GOLSTEIN

né le 1er mai 1939 à Paris

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ESSAI DE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES PAR LA METHYL GLYOXAL-BIS (GUANYLHYDRAZONE) SEULE OU ASSOCIEE A LA 2 HYDROXYSTILBAMIDINE

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Aux miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0016

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Georges MATHE

qui a bien voulu m'accueillir dans
son service.
Qu'il soit assuré de toute mon
admiration, tout mon attachement,
toute ma respectueuse reconnaissance.

Le présent travail, qu'il a inspiré,
a été effectué sous sa direction,
avec la collaboration de son équipe.
Que tous en soient remerciés ici.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur LEIBOVICI

Monsieur le Docteur GERARD-MARCHANT

Monsieur le Docteur CANIVET

Monsieur le Docteur LAYANI

Monsieur le Docteur HOUSSET

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Professeur DENOIX

qu'ils veulent bien trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A mes Professeurs à la Faculté des Sciences :

- Mesdames CHAIX et GANS

- Messieurs ACHER, BRUN, JACOB, L'HERITIER, MONOD, SLONIMSKY, TONNELAT et VILKAS

et à leurs collaborateurs.

Leur savoir est grand et leurs conseils sont précieux. Qu'ils en soient très sincérement remerciés.

I N T R O D U C T I O N

En l'état actuel de nos connaissances, la mise au point d'un nouveau produit anti-cancéreux repose au moins autant sur une série de tâtonnements expérimentaux que sur des bases théoriques préétablies. La méthylglyoxal-bis (guanylhydrazone) est un exemple de cette règle, et il nous a semblé intéressant de commencer ce travail par un court historique récapitulatif. Ensuite, nous étudierons les données de la littérature, d'abord sur l'expérimentation animale, puis sur l'expérimentation clinique, tant du produit seul que de son association avec d'autres corps. Puis nous en viendrons à l'exposé de notre expérimentation clinique, et nous essaierons, en conclusion, de dégager l'intérêt thérapeutique de ce nouveau produit, seul ou en association.

oOo

HISTORIQUE EN GUISE DE PREAMBULE

- En 1898, THIELE et coll. synthétisent et étudient les diamidines dérivées du glyoxal (25) : "Il s'agit de bases entraînant la formation de sels... Dans leur stabilité, leur facilité de synthèse et leurs caractéristiques structurales, elles ne sont pas très différentes des osazones des sucres".

- Ce n'est que fort lentement que l'on soupçonne leurs propriétés thérapeutiques, surtout en ce qui concerne les diamidines aromatiques (voir 23 pour revue).

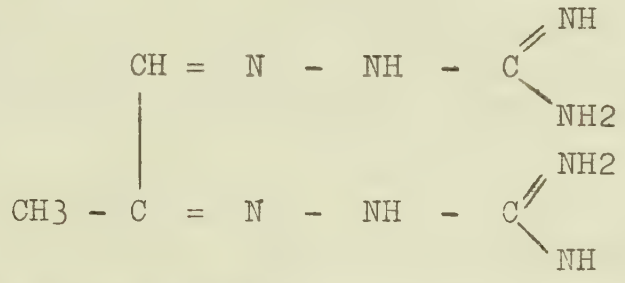
- Puis les évènements s'accélèrent :

. En 1953, BAHNER et coll. signalent l'activité antitumorale d'arylglyoxals (1).

. En 1956, UNDERWOOD et coll. montrent qu'un certain nombre d'acéto-aldéhydes et de composés très voisins sont actifs contre le virus de la maladie de Newcastle dans l'oeuf enbryonné et in vitro(27) ; puis ils montrent que glyoxal et méthyl glyoxal sont des virucides actifs dans le sang (28).

. Au vu de ces derniers travaux, l'équipe de FREEDLANDER et FRENCH en 1958 "estime utile de tester l'activité antitumorale de ces composés" - Ces auteurs synthétisent et essaient systématiquement sur des tumeurs expérimentales de souris divers dérivés du glyoxal ; en particulier (10) : 3 éthoxy-2 céto-butyraldéhyde, phénylglyoxal, cyclohexylglyoxal, méthoxy-méthylglyoxal, glyoxal, succinaldéhyde et malonaldéhyde

montrent une certaine activité ; puis, (5) ils en arrivent aux diamidines dérivées du glyoxal, étudient en détail la glyoxal-bis (guanylhydrazone), s'aperçoivent que son dérivé diméthylé est inactif, tandis que son dérivé monométhylé est au moins aussi actif : il s'agit de la méthylglyoxal-bis (guanyl hydrazone), ou méthyl-GAG :



La même équipe précise ensuite l'activité de la méthyl-GAG sur des tumeurs animales (9).

. Parallèlement, d'autres auteurs, à la suite des premiers travaux de FREELANDER et FRENCH, se sont intéressés au méthyl-GAG:

a) à partir de 1959, le groupe de MIHICH et HOLLAND étudie également l'activité et la toxicité du produit chez l'animal (18, 13) ; ces auteurs notent en particulier que l'hydrochlorure semble plus actif et moins toxique que le sulfate, que l'activité est à peu près identique par voie orale ou parentérale, et surtout que la marge est très étroite entre doses efficaces et doses toxiques. Cette équipe étudie alors, en 1961 -62, les effets toxiques du produit de façon plus approfondie, sur le rat, le lapin, le chien et l'homme (17, 19, 21). Fait important, contrairement à ce qui avait été constaté chez l'animal, la voie orale ne permet pas une absorption satisfaisante du produit chez l'homme : les taux sériques mesurés par spectrophotométrie sont trop bas ; il faut donc utiliser la voie intraveineuse (21).

b) en 1962– 63, le groupe de FREIREICH publie (7, 8, 14) une série d'essais thérapeutiques chez l'homme, soulignant pour la première fois l'effet favorable du produit dans les leucémies granulocytaires aigues.

c) en 1963 64, MATHE et ses collaborateurs (15, 16), sur une première série de malades, confirment l'efficacité observée dans les leucémies granulocytaires aigues.

Cependant, tous ces auteurs mettent l'accent sur la forte toxicité du méthyl-GAG, évidente dès qu'on administre des doses thérapeutiquement actives. On a donc cherché à dissocier activité et toxicité, en potentialisant l'activité de la méthyl-GAG, et non sa toxicité, par addition d'un autre produit :

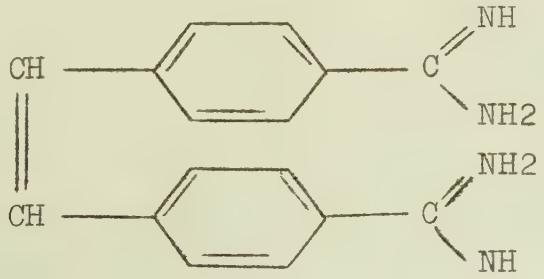
a) dès 1961, FREEDLANDER et coll. notent l'activité au moins additive sur la leucémie L 1210 de l'association glyoxal-bis (guanylhydrazone) et 8 azaguanine (6).

b) en 1963, le groupe de VENDITTI et GOLDIN signale l'intérêt, sur les formes avancées de leucémie L 1210, des associations (méthyl-GAG + méthotrexate) et (méthyl-GAG + mercapto-6-purine) (29).

c) Jean Bernard et ses collaborateurs publient en 1964 les résultats favorables obtenus dans les leucémies granulocytaires aigues par l'association méthyl-GAG - mercapto-6-purine (2).

d) l'équipe de BURCHENAL, qui avait entrepris dès 1959 une étude sur les diamidines dérivées du glyoxal (20, 3), publie en 1963 les résultats sur des leucémies animales de l'association méthyl-GAG - stilbamidine (4).

Ce dernier produit (voir 23) a une structure voisine de celle de la péthyl-GAG :



Cette association, et plus encore l'association méthyl-GAG-2 hydroxystilbamidine, permet chez l'animal d'obtenir un effet thérapeutique avec des doses isolément peu actives de chaque produit.

L'objet du présent travail est de préciser, en clinique humaine l'action de la méthyl-GAG seule, et de la comparer avec celle de l'association méthyl-GAG - 2 hydroxystilbamidine.

oOo

DONNEES DE LA LITTERATURE

On examinera successivement les données concernant la méthyl-GAG employée isolément, puis les données concernant la méthyl-GAG employée en association.

(A.) METHYL-GAG SEULE

On considérera d'abord l'expérimentation animale, puis l'expérimentation clinique,

I - EXPERIMENTATION ANIMALE :

a) l'activité.

L'activité est particulièrement nette dans la leucémie L 1210 de la souris (5, 18) tant dans la forme ascitique que sous-cutanée (13), entraînant à la dose de 0,19 % de la ration une augmentation de 38 % de la durée de vie et à la dose de 0,38 % de la ration une augmentation de 100 % de la durée de vie (9), et contre les formes avancées de leucémie L 1210 (11, 12).

L'activité est également marquée contre la forme ascitique de S-180 (13, 18), la leucémie P 288 ascitique et sous-cutanée (13), le sarcome ostéogénique de Ridgway et le carcinome d'Ehrlich (18), l'adénocarcinome Ac-755 où une dose de 0,19 % de la ration entraîne une inhibition de 76 % de la surface de la tumeur (9).

L'activité est modérée contre la leucémie L 4946 (13) ; elle modérée (18) ou nulle (13) contre le carcinome 256 de WALKER ; elle est (13) nulle contre L 1210/G, E2, K2 ; active mais seulement à des doses toxiques contre ROS et S-180 dans sa forme sous-cutanée.

b) La toxicité.

En ce qui concerne la toxicité aigue, les DL 50 sont de :
- 1,5 g/kg pour la souris par voie orale (5)
- 50 mg/kg par voie intraveineuse pour le chien (18) et pour le singe (26).

La toxicité chronique a été largement étudiée (17, 18, 19, 26).

Précisons simplement que :
- les effets intestinaux sont sévères pour toutes les espèces étudiées,
- et il y a prédominance de :

. hypoglycémie et atteinte hépatique chez le lapin et le rat
. pneumonie et atteinte de la moelle osseuse chez le chien
. lésions rénales chez le rat
. atteinte musculo-cutanée chez le singe.

II - EXPERIMENTATION CLINIQUE.

a) Les notions concernant l'efficacité thérapeutique de la méthyl-GAG seule reposent d'abord sur les travaux du groupe de FREIREICH (8, 7, 14) :

Ces auteurs ont utilisé du chlorure ou du diacetate de méthyl-GAG en perfusion intra-veineuse quotidienne dans du

sérum glucosé.

- une première série de malades a reçu 21 à 40mg/m2 par jour, sans grand résultat,
- une deuxième série reçoit 136 à 340 mg/m2/jour, puis la dose est finalement stabilisée à 150 mg/m2/jour.

Les résultats sont les suivants :

- leucémie granulocytaire aigue :
  sur 20 malades traités, on obtient 11 rémissions hématologiques complètes ; parmi ces rémissions, après rechute, 7 subirent une deuxième série de méthyl-GAG : 2 de ces malades présentèrent une deuxième rémission complète.

- lymphome :
  Sur 3 malades traités, 2 régressions tumorales complètes, 1 régression incomplète.

- leucémie myéloïde chronique :
  Sur 4 malades traités, aucun résultat.

- phase blastique de leucémie myéloïde chronique :
  aucun résultat (on ne précise pas le nombre de malades traités).

La méthyl-GAG a donc une action très nette sur leucémie granulocytaire aigue et lymphome.

Les mêmes auteurs ont comparé (14) les modalités hématologiques des rémissions par la méthyl-GAG et des rémissions par la mercapto-6-purine ; deux faits sont particulièrement intéressants :

- dans la moelle, la disparition des cellules leucémiques et la repopulation par des éléments normaux nécessitent 4 semaines pour la méthyl-GAG, et 8 semaines pour la

mercapto-6-purine (quelle qu'en soit la dose). Ceci est un des arguments suggérant des mécanismes d'action différents pour ces deux produits.

- avec la méthyl-GAG, la rémission s'annonce dès la 1ère ou la 2ème semaine par la présence de nombreuses cellules myéloïdes immatures avec des granulations, comparables à des myélocytes normaux ; on peut alors arrêter l'administration de méthyl-GAG, la rémission se complétant néanmoins. Ceci est important étant donnée la forte toxicité du produit.

REGELSON et HOLLAND publient (22) les résultats suivants, avec des doses de 1 à 7,5 mg/kg/jour :

- leucémie granulocytaire aigue :
  sur 18 malades, 8 améliorations hématologiques, mais aucune amélioration clinique

- lymphome :
  sur 9 malades, 7 réponses objectives, parmi lesquelles 2 améliorations cliniques franches

- muélome multiple :
  sur 4 malades, dans un cas on observe la régression mesurable de masses sous-cutanées.

SHAW et GREGER obtiennent (24) des résultats du même ordre (4 rémissions sur 15 cas).

b) La toxicité a été étudiée tout d'abord par FREIREICH et coll. (8) :
l'effet de la dose est le suivant :

- pour plus de 190 mg/m2/jour :
  7 sur 7 malades présentent des manifestations toxiques

au bout de 7 jours de traitement en moyenne.

- pour 150 mg/m2/jour pendant 14 jours en moyenne :
2 sur 6 malades présentent des manifestations toxiques, respectivement le 10ème et le 13ème jour.

On constate :

- une toxicité initiale, avec stomatite, pharyngite, laryngite, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ; ces troubles s'atténuent par diminution de la dose ou par thérapeutique discontinue.

- une toxicité retardée, avec érythème, oedèmes et douleurs suivies d'une dermatite desquamante des mains et des pieds, de zones de cellulite ou de phlébite des extrémités.

REGELSON et HOLLAND étudient également la toxicité chez l'homme (21), sur 12 malades recevant de 1 à 7,5 mg/kg/jour de diacétate de méthyl-GAG en perfusion IV dans un sérum glucosé. Ils notent la possibilité de survenue, de surcroît, de :

- moelena

- leucopénie et thrombocytopénie

- et surtout hypoglycémie, quelle que soit la dose, dans 3 cas sur 12, parfois mortelle, pouvant résister à l'administration de sérum glucosé, et pouvant survenir assez longtemps après l'arrêt de la thérapeutique (10 à 29 jours).

MIHICH et ses collaborateurs soulignent (19) le fait que l'homme peut présenter toutes les manifestations mises en évidence chez l'animal (atteintes intestinale, hépatique, rénale, médullaire... hypoglycémie) avec de plus une atteinte

sévère de la peau et du larynx.

III - L'expérimentation utilisant la méthyl-GAG seule fournit quelques données concernant le mécanisme d'action, totalement inconnu, de ce produit :

- Le mécanisme d'action doit être différent de celui des produits suivants, avec lesquels la méthyl-GAG ne présente pas de résistance croisée :

. sur la leucémie L 1210 :
A-methopterine, 8-azaguanine, 3 ethoxy-2 ceto-butyraldehyde (5), mercapto-6-purine (5,29), methotrexate (29)

. sur les leucémies humaines :
mercapto-6-purine (8) pour laquelle on a d'ailleurs montré des différences dans les modalités de rémission (14).

- L'action hypoglycémiante de la méthyl-GAG a été rapprochée du fait que sa structure est du type "diguanidine". Or certaines diguanidines sont soit hypoglycémiantes, soit trypanocides ; on a proposé ainsi de tester l'activité trypanocide de la méthyl-GAG (19).

oOo

(B.) METHYL-GAG EN ASSOCIATION

I - EXPERIMENTATION ANIMALE :

Les associations (méthyl-GAG + methotrexate) et (méthyl-GAG + mercapto-6-purine) ont été essayées sur des souris présentant des leucémies L 1210 avancées (29). Dans chaque cas, le traitement combiné était plus efficace sur la prolongation de la durée de vie que chaque drogue utilisée isolément.

L'association (glyoxal-bis (guqnylhydrazone) + 8 azaguanine) a été tentée sur la leucémie L 1210 également (6). L'activité de cette association est au moins additive par rapport aux activités des produits utilisés isolément. Il faut remarquer qu'il s'agit de la première tentative d'association à une diamidine dérivée du glyoxal d'un produit contenant également des groupements amidines.

BURCHENAL et coll. notent tout d'abord (3) l'absence de résistance croisée de leucémies murines vis-à-vis des phtalanilides et de la méthyl-GAG d'une part, des phtalanilides et de la stilbamidine d'autre part ; et cependant la structure de base de ces différents composés est une molécule symétrique bifonctionnelle avec des groupements terminaux très basiques.

Ils étudient ensuite l'association (méthyl-GAG + 2 hydroxystilbamidine) sur les leucémies P 815 et L 1210 et notent (4) la potentialisation très nette de petites doses peu toxiques de méthyl-GAG par ce composé à groupements amidines terminaux.

II - EXPERIMENTATION CLINIQUE :

L'association (méthyl-GAG + mercapto-6-purine) a été

essayée par Jean BERNARD et ces collaborateurs (2) : ces auteurs ont utilisé du dihydrochlorure de méthyl-GAG en perfusion IV lente en sérum glucosé (soit 100 mg/m2 2 fois par semaine, soit 250 mg/m2 ou 350 mg/m2 3 fois par semaine), associé à des perfusions IV lentes de mercapto-6-purine (250 mg/m2 2 fois par semaine) ; le traitement d'entretien était de la mercapto-6-purine par voie buccale (2,5 mg/kg/jour).

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les doses les plus fortes. Il faut souligner en particulier l'obtention de 25 % de rémissions complètes sur 36 leucémies aigues myéloblastiques.

Les auteurs signalent la toxicité digestive précoce, les nécroses cutanées et les ulcérations pharyngées ; ils insistent sur les hypoplasies médullaires, plus marqués que la littérature ne le laissait prévoir, ayant entrainé la mort de 5 malades par infections graves ; par contre, malgré l'étude systématique de la glycémie, il n'a pas été constaté d'hypoglycémie.

L'étude de l'association (méthyl-GAG + 2 hydroxystilbamidine) a été entreprise par MAHL et ses collaborateurs (15, 16). Elle est poursuivie dans le présent travail.

oOo

MATERIEL ET METHODES

L'étude a porté sur 77 malades, qui ont subi 83 cures. Leurs affections sont ainsi réparties : leucémie aigue lymphoblastique : 35 malades ; leucémie granulocytaire aigue : 23 malades ; leucémie myéloïde chronique en transformation aigue : 19 malades. Tous les malades sont en phase évolutive de leur affection, à l'exception de 5 d'entre eux porteurs de leucémie aigue lymphoblastique en rémission, et qui ont subi une cure de méthyl-GAG comme traitement d'entretien. L'âge de ces malades varie de 3 à 64 ans ; on compte 33 sujets de sexe féminin et 44 de sexe masculin.

La méthyl-GAG seule a été administrée sous forme de dihydrochlorure à 45 malades, en perfusion IV dans un sérum glucosé (250 ml.), tous les jours ou tous les deux jours. Les doses quotidiennes ont varié de 30 à 400 mg. La dose totale moyenne est de 3,050 grammes. Les doses extrêmes vont de 400 mg. à 9 grammes.

La méthyl-GAG employée en association avec la 2 hydroxystilbamidine a été administrée à 32 malades, en perfusion IV dans du sérum glucosé tous les deux jours. On emploie la même dose de chacun des deux produits. La dose totale moyenne a été de 3 grammes de chaque produit. Les doses extrêmes vont de 0,8 à 6,6 grammes.

Etant donnée la toxicité du produit, le traitement, de

façon systématique, n'a été administré qu'à des malades hospitalisés. Les résultats sont appréciés sur les symptômes cliniques, biologiques et biochimiques. On peut classer les résultats en 4 catégories :

1) Rémission apparemment complète :

Ce terme signifie qu'il n'existe plus aucune manifestation clinique, hématologique (tant dans le sang que dans la moelle osseuse étudiée par ponction sternale) ni chimique de la maladie.

2) Rémission incomplète :

la phase évolutive a cédé, mais tous les symptômes n'ont pas disparu.

3) Echec non total :

Ce terme signifie que la phase évolutive se poursuit malgré la régression de quelques manifestations.

4) Echec total :

Aucun effet n'a été enregistré.

oOo

O B S E R V A T I O N S

M E T H Y L G L Y O X A L - B I S

(G U A N Y L H Y D R A Z O N E)

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

I. D..., garçon de huit ans, atteint de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par :

Δ -l-cortisone, mercapto-6-purine, leurocristine et vincaleucoblastine. Au début de la cure, il présente une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine, une anémie, une thrombocytopénie.

On commence un traitement par la méthyl-GAG (50 mg/jour) ; après huit jours de traitement l'état hématologique et clinique s'aggrave. On interrompt la thérapeutique. La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 400 mg.)

2. A..., fille de 20 ans, atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :

-l-cortisone, mercapto-6-purine et leurocristine. Au début de la cure, on note 33 % de lymphoblastes à la ponction sternale. La malade est thrombocytopénique.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 mg/jour); après 16 jours de traitement, le sang périphérique est normal, et on ne trouve plus que 10 % de lymphoblastes dans la moelle osseuse.

Le traitement a entraîné une diarrhée.

Rémission incomplète. (Dose totale 3,200 g.).

3. A..., fille de 20 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :

-l-cortisone, mercapto-6-purine, leurocristine et méthyl-GAG. Au début de la cure, on note une infiltration lymphoblas-

tique médullaire et sanguine, ainsi qu'une hépato-splénomégalie. On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 24 jours de traitement on note une aggravation sur les plans clinique et hématologique.

La cure a entraîné une diarrhée importante, ainsi que des douleurs abdominales.

Echec total. (Dose totale, 4,80 g.).

4. F..., garçon de 5 ans, atteint de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Il a été traité antérieurement par :
améthoptérine, Δ -1-cortisone et leurocristine. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine, une anémie, une thrombocytopénie.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (80 mg/jour); après 18 jours de traitement, aucune amélioration hématologique, et apparition d'une localisation cérébrale.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 1,40 g.).

5. D..., fille de 7 ans, atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :
Δ -1-cortisone et cyclophosphamide. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (200 mg tous les deux jours). Après 23 jours de traitement on note une augmentation du taux des lymphoblastes dans la moelle.

Le traitement a entraîné une leucopénie et une thrombocytopénie.

Echec total (Dose totale 2,800 g.).

6. B..., garçon de 8 ans, atteint de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par :

Δ -1-cortisone, marcapto-6-purine et améthoptérine. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine ainsi qu'une anémie.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 mg/jour); après huit jours de traitement le taux des lymphoblastes s'élève dans la moelle.

Le traitement a entraîné une leucopénie et une thrombocytopénie.

Echec total. (Dose totale 1,6 g.).

7. F..., homme de 52 ans, atteint de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par :

Δ -1-cortisone, mercapto-6-purine et leurosine. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine, ainsi qu'une méningite lymphoblastique.

On commence un traitement par méthyl-GAG (150 mg/jour) . Après 20 jours de traitement on note une aggravation hématologique et clinique.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 3 g.).

8. M..., jeune-fille de 16 ans, atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en troisième phase évolutive. Elle a été traitée antérieurement par :

Δ -1-cortisone, leurocristine, améthoptérine, imuran et cyclophosphamide. Au début de la cure on note une infiltration

lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (400 mg tous les deux jours). Après 16 jours de traitement on note une aggravation de tous les signes.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (Dose totale 3,20 g.).

9. B..., garçon de 10 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en troisième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par :

Δ-1-cortisone, mercapto-6-purine et leurocristine. Au début de la cure il présente une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine, une anémie, une thrombocytopénie, ainsi qu'une hépato-splénomégalie.

On commence un traitement par méthyl-GAG (150 mg/jour). Après 14 jours de traitement on note une aggravation de l'état hématologique et de l'état clinique.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 2,100 g.).

10. R..., fillette de 4 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :

Δ-1-cortisone et améthoptérine. Au début de la cure on note 18 % de lymphoblastes dans la moelle osseuse, 10 % de lymphoblastes dans le sang, ainsi qu'une thrombocytopénie.

On commence un traitement par méthyl-GAG (30 mg/jour). Après 1 mois de traitement la moelle osseuse et le sang périphérique sont normaux. L'état général est excellent.

La cure a été bien tolérée.

Rémission apparemment complète (Dose totale 0,900 g.°

11. R..., fillette de 4 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en troisième phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :

Δ -1-cortisone, améthoptérine et méthyl-GAG. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (30 mg/jour). Après 15 jours de traitement on note une aggravation des signes hématologiques.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 0,450 g.).

12. C..., homme de 52 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Au début de la cure il présente une hépatosplénomégalie. On note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine, une anémie, une thrombocytopénie.

On entreprend un traitement par méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 20 jours de traitement les signes cliniques et hématologiques s'aggravent, et le malade meurt.

Le traitement a entrainé une stomatite.

Echec total. (Dose totale 4 g.).

13. B..., fillette de 4 ans, atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :

Δ -1-cortisone, mercapto-6-purine, leurocristine. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique de la moelle osseuse et du sang périphérique ainsi qu'une hépato-splénomégalie.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 mg/2jours)

Après 20 jours de traitement aucune amélioration clinique n'est observée. L'infiltration médullaire persiste, mais il n'y a plus de lymphoblastes circulants.

Le traitement a entrainé une thrombocytopénie.

Echec non total. (Dose totale 2 g.).

14. D..., homme de 35 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par :

Δ-1-cortisone ; au début de la cure il présente une infiltration lymphoblastique du sang et de la moelle osseuse ainsi qu'une anémie et une thrombocytopénie.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (400 mg tous les deux jours). Après 16 jours de traitement, on note peu de changement, cependant le taux des lymphoblastes circulants a diminué.

Le traitement a entrainé une stomatite.

Echec non total. (Dose totale 3,200 g.).

15. M..., homme de 37 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Il a été antérieurement traité par :

Δ-1-cortisone ; au début de la cure on note une hépato-splénomégalie, des adénopathies superficielles, un purpura, en outre infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine, anémie et thrombocytopénie.

On commence un traitement par méthyl-GAG (de 300 à 400 mg tous les deux jours). Après 13 jours de traitement on ne note qu'une légère diminution du taux des lymphoblastes dans la moelle osseuse.

Le traitement a été bien toléré.

Echec non total. (Dose totale 2,500 g.).

16. C..., femme de 43 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en deuxième phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par :

△ -1-cortisone, mercapto-6-purine et améthoptérine. Au début de la cure on note des adénopathies superficielles, une splénomégalie, une thrombocytopénie, une infiltration lymphoblastique médullaire (94 %) et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (100 à 200 mg/jour). Après un mois de traitement le taux des lymphoblastes dans la moelle est descendu à 12 %.

La cure a été bien tolérée.

Rémission incomplète. (Dose totale 5 g.).

17. B..., femme de 33 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée sans succès, par :

△ -1-cortisone, mercapto-6-purine. Au début de la cure on note une infiltration médullaire et sanguine lymphoblastique.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 mg tous les deux jours). Après 20 jours de traitement la moelle et le sang sont normaux.

La cure a été bien tolérée.

Rémission apparemment complète. (Dose totale 2 g.).

oOo

Traitements itératifs.

18. F..., garçon de 4 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique. Il est en rémission complète. Il subit une cure de deux mois de méthyl-GAG à la dose de 150 mg tous les deux jours comme traitement itératif.

A la fin de la cure il est toujours en rémission complète. Le traitement a été bien toléré. (Dose totale 4,500 g.)

19. D..., fillette de 5 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique. Elle est en rémission complète. Elle subit une cure de deux mois de méthyl-GAG à la dose de 150 mg tous les deux jours comme traitement itératif.

A la fin de la cure elle est toujours en rémission complète. Le traitement a été bien toléré. (Dose totale 4,500 g.)

20. L..., garçon de 13 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique. Il est en rémission complète. Il subit une cure de deux mois de méthyl-GAG à la dose de 150 mg tous les deux jours comme traitement itératif.

A la fin de la cure il est toujours en rémission complète. Le traitement a été bien toléré. (Dose totale 4,500 g.)

21. F..., garçon de 15 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique. Il est en rémission complète. Il subit une cure de deux mois de méthyl-GAG à la dose de 300 mg tous les deux jours comme traitement itératif.

A la fin de la cure il est toujours en rémission complète. Le traitement a été bien toléré. (Dose totale 9 g.).

22. D..., garçon de 18 mois atteint de leucémie aigue lymphoblastique. Il est en rémission complète. Il subit une cure de deux mois de méthyl-GAG à la dose de 200 mg tous les deux jours comme traitement itératif.

A la fin de la cure il est toujours en rémission complète.

Le traitement a été bien toléré. (Dose totale 6 g.).

oOo

M E T H Y L G L Y O X A L - B I S

(G U A N Y L H Y D R A Z O N E)

TRANSFORMATION AIGUE

DE LA

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

---

23. G..., femme de 35 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été traitée par le misulban et le tréitol. Au début de la cure on note une hépato-splénomégalie, une infiltration lymphoblastique de la rate, ainsi qu'une infiltration mixte lympho-myélo-lymphoblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement par méthyl-GAG (80 mg/jour). Après trois semaines de traitement le foie et la rate augmentent de volume, le taux des formes jeunes augmente dans le sang.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 1,6 g.).

24. B..., femme de 39 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été antérieurement traitée par le misulban. Au début de la cure elle présente une splénomégalie ; on note une infiltration lymphoblastique et myéloblastique dans la moelle et le sang ainsi qu'une anémie et une thrombocytopénie.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 à 250 mg/jour). Après 23 jours de traitement on note une diminution importante des cellules blastiques dans la moelle et dans le sang.

Le traitement a entrainé des vomissements, douleurs gastriques, crampes, desquamations des extrémités.

Rémission incomplète. (Dose totale 5,40 g.).

25. M..., homme de 42 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban et leurocristine. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 16 jours de traitement les cellules blastiques disparaissent du sang et de la moelle qui reprennent un aspect de

leucémie myéloïde chronique.

Le traitement a été bien toléré.

Rémission complète. (Dose totale 3,200 g.).

26. M..., homme de 42 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban, leurocristine et méthyl-GAG. Au début de la cure on note une importante splénomégalie ainsi qu'une prolifération lympho-monoblastique médullaire et sanguine et une thrombocytopénie.

On commence un traitement par méthyl-GAG (200 à 250 mg/jour). Après 26 jours de traitement on note une diminution importante des cellules blastiques dans la moelle et une disparition de ces cellules dans le sang.

Le traitement a entrainé une diarrhée, et des paresthésies des extrémités.

Rémission incomplète. (Dose totale 5,400 g.).

27. G..., femme de 43 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été antérieurement traitée par misulban et Δ-1-cortisone. Au début de la cure elle présente une splénomégalie ainsi qu'une infiltration lymphoblastique sanguine et médullaire.

On commence un traitement par méthyl-GAG (300 mg/jour). Après 10 jours de traitement aucune amélioration clinique ni hématologique n'est observée.

Le traitement a entrainé une diarrhée, une altération de l'état général.

Echec total. (Dose totale 3 g.).

28. C..., femme de 54 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été antérieurement traitée par le misulban. Au début de la cure elle présente un purpura, des hémorragies, une thrombocytopénie, une anémie, et on note une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (150 mg/jour). Après 12 jours de traitement aggravation et décès de la malade.

Echec total. (Dose totale 5,800 g.).

29. M..., femme de 35 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique, antérieurement traitée par le misulban. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration lympho-blastique de la moelle et du sang périphérique.

On commence une cure par méthyl-GAG (80 mg/jour). Après 9 jours de traitement on note une aggravation des signes hématologiques de même qu'une altération de l'état général et la malade meurt.

Echec total. (Dose totale 450 mg.).

30. P..., homme de 58 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban. Au début de la cure on note une hépato-splénomégalie, une anémie et une infiltration lympho-myélo-monoblastique de la moelle et du sang.

On commence une cure de méthyl-GAG (100 mg/jour). après 10 jours de traitement, aucune amélioration ni sur le plan clinique, ni sur le plan hématologique.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 1 g.).

31. M..., femme de 34 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été traitée antérieurement par le misulban et le dibromomannitol. Au début de la cure elle présente une splénomégalie, une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration lympho-myélo-monoblastique de la moelle et du sang périphérique.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (100 mg/jour). Après 12 jours de traitement aucune amélioration n'est notée tant sur le plan clinique qu'hématologique.

Le traitement a cependant amené une légère diminution des cellules blastiques dans le sang.

La cure a été suivie de brûlures gastriques et de vomissements.

Echec non total. (Dose totale 1,200 g.).

32. P..., homme de 31 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par le dibromomannitol, puis a été splénectomisé. Au début de la cure il présente une hépatomégalie, une thrombocytopénie, et une infiltration lympho-myélo-monoblastique de la moelle et du sang périphérique.

On commence un traitement par méthyl-GAG (de 100 à 150mg/jour). Au bout de huit jours aucune amélioration sur les plans clinique et hématologique ; apparition d'un épisode méningé spécifique, le malade meurt.

Le traitement a entrainé des vomissements et une importante diarrhée.

Echec total. (Dose totale 0,900 g.).

33. C..., femme de 49 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été antérieurement traitée par misulban et

dibromomannitol. Au début de la cure elle présente une splénomégalie, une thrombocytopénie et une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (120 mg/jour). Après 40 jours de traitement on note une légère diminution des cellules blastiques circulantes.

Le traitement a entrainé des vomissements et de la diarrhée, ainsi qu'une stomatite.

Echec non total. (Dose totale 4,800 g.).

34. P..., femme de 29 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été antérieurement traitée par le misulban. Au début de la cure on note une splénomégalie énorme, une infiltration lympho-monoblastique de la moelle et du sang périphérique.

On commence un traitement par méthyl-GAG (250 mg/jour). Après 24 jours de traitement aucune amélioration tant sur le plan clinique qu'hématologique.

Le traitement a entrainé une diarrhée ainsi que des paresthésies des extrémités.

Echec total. (Dose totale 6 g.).

35. B..., homme de 39 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été traité antérieurement par la cortisone. Au début de la cure il présente une hépato-splénomégalie, une thrombocytopénie, et une infiltration myélo-monoblastique de la moelle et du sang périphérique.

On commence un traitement par méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 16 jours de traitement on ne note aucune amélioration sur les plans clinique et hématologique.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (Dose totale 3,200 g.).

36. D..., homme de 45 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban et dibromomannitol, puis par splénectomie. Au début de la cure il présente une anémie, une thrombocytopénie, et une infiltration lymphoblastique du sang périphérique.

On commence une cure de méthyl-GAG (400 mg tous les deux jours). Après 25 jours de traitement on note une diminution importante des lymphoblastes.

Le traitement a entrainé des ulcérations de la muqueuse buccale.

Rémission incomplète. (Dose totale 5 g.).

oOo

M E T H Y L G L Y O X A L - B I S

(G U A N Y L H Y D R A Z O N E)

LEUCEMIE GRANULOCYTAIRE AIGUE

---

37. X..., femme de 49 ans présente une leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine. On note également une altération très nette de l'état général.

On commence un traitement par méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 20 jours de traitement, disparition des myéloblastes dans le sang et dans la moelle , le sang périphérique est normal, l'état général est bon.

La cure a été bien tolérée.

Rémission complète. (Dose totale 4 g.).

38. D..., homme de 28 ans atteint de leucémie aigue promyélocytaire en première phase évolutive. Au début de la cure il présente une hépato-splénomégalie, un syndrome hémorragique, une infiltration promyélocytaire de la moelle osseuse et du sang périphérique.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 10 jours de traitement aucune amélioration sur le plan hématologique ; le malade meurt d'hémorragie.

Echec total. (Dose totale 2 g.).

39. R..., femme de 64 ans atteinte de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure elle présente une splénomégalie, 1 purpura, une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine ainsi qu'une thrombocytopénie.

On commence un traitement de méthyl-GAG (200 mg/jour). Au bout de 25 jours de traitement la splénomégalie a disparu, le sang et la moelle sont normaux, l'état général est bon.

La cure a été bien tolérée.

Rémission complète. (Dose totale 5 g.).

40. P..., femme de 63 ans atteinte de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par la Δ -1-cortisone. Au début de la cure elle présente une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine, une anémie, une thrombocytopénie.

On commence un traitement par méthyl-GAG (100 à 200 mg/jour). Après 14 jours de traitement l'état général est bon, la moelle et le sang périphérique sont normaux.

La cure a été bien tolérée.

Rémission complète. (Dose totale 2,750 g.).

41. A..., fillette de 14 ans est atteinte de leucémie aigue de type Naegeli en première phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par la Δ -1-cortisone et la mercapto-6-purine. Au début de la cure on note une thrombocytopénie et une infiltration granulocytaire médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (80 mg/jour). Après 15 jours de traitement on note une légère diminution des cellules blastiques dans le sang.

La cure a été bien tolérée.

Echec non total. (Dose totale 1,200 g.).

42. D..., fillette de 8 ans atteinte de leucémie aigue de type Naegeli en première phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par vincaleucoblastine et leurocristine. Au début de la cure elle présente une hépato-splénomégalie,une

anémie et une thrombocytopénie, une infiltration granulocytaire médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (50 mg/jour). Après 10 jours de traitement on note une aggravation hématologique.

La cure a été parfaitement tolérée.

Echec total. (Dose totale 0,500 g.).

43. D..., homme de 41 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par la Δ -1-cortisone, la mercapto-6-purine. Au début de la cure il présente des adénopathies périphériques, une anémie et une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang périphérique.

On commence un traitement par le méthyl-GAG (150 mg/jour). Après 15 jours de traitement légère diminution des myéloblastes dans le sang périphérique.

La cure a été bien tolérée.

Echec non total. (Dose totale 2,250 g.).

44. L..., homme de 62 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par Δ -1-cortisone. Au début de la cure il présente une altération de l'état général, une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine.

On commence untraitement par méthyl-GAG (de 150 à 200 mg/jour). Après 25 jours de traitement légère diminution des myéloblastes dans la moelle et dans le sang périphérique.

La cure a été bien tolérée.

Echec non total. (Dose totale 5,200 g.).

45. M..., femme de 27 ans atteinte de leucémie aigue promyélocytaire en première phase évolutive. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration promyélocytaire de la moelle et du sang périphérique.

On commence une cure de méthyl-GAG (de 80 à 100 mg/jour). Après 21 jours de traitement la moelle et le sang périphérique sont normaux.

La cure a été bien tolérée.

Rémission complète. (Dose totale 2,220 g.).

46. M..., femme de 27 ans atteinte de leucémie aigue promyélocytaire en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par une cure de méthyl-GAG. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration promyélocytaire de la moelle et du sang périphérique.

On commence une seconde cure de méthyl-GAG (80 à 100 mg/jour). Après 11 jours de traitement, aucune amélioration hématologique.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (Dose totale 1,150 g.).

47. E..., femme de 27 ans atteinte de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par mercapto-6-purine, Δ -1-cortisone, et améthoptérine. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine et un purpura.

On commence une cure de méthyl-GAG (150 mg/jour). Après 14 jours de traitement on ne note aucune amélioration hématologique. L'état général s'aggrave.

Le traitement a entrainé des ulcérations de la muqueuse buccale.

Echec total. (Dose totale 2,400 g.).

48. P..., homme de 25 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Il présente au début de la cure une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (250 mg/jour). Après 7 jours de traitement, aggravation sur les plans clinique et hématologique ; le malade meurt.

Echec total. (Dose totale 1,750 g.).

49. S..., garçon de 15 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure il présente un purpura, des ecchymoses, une anémie, une thrombocytopénie, ainsi qu'une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 10 jours de traitement aucune amélioration sur le plan hématologique. Le syndrome hémorragique s'aggrave.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (Dose totale 2 g.).

50. R..., garçon de 3 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par la mercapto-6-purine et le misulban. Au début de la cure il présente une volumineuse splénomégalie, une anémie et une thrombocytopénie, ainsi qu'une infiltration myéloblastique

médullaire et sanguine.

On commence une cure par méthyl-GAG (100 à 150 mg/jour). Après 24 jours de traitement, diminution de la splénomégalie, mais aucune amélioration sur le plan hématologique.

Le traitement a entrainé une diarrhée et des vomissements.

Echec non total. (Dose totale 3 g.).

51. Q..., garçon de 15 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure il présente une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine.

On débute une cure par méthyl-GAG (200 mg/jour). Après 10 jours de traitement disparition de la splénomégalie, le sang périphérique est normal et la prolifération myéloblastique a considérablement diminué dans la moelle sternale.

Le traitement a du être interrompu par manque de produit. Il a été bien toléré.

Rémission incomplète. (Dose totale 2g.).

oOo

M E T H Y L G L Y O X A L - B I S

(G U A N Y L H Y D R A Z O N E)

E T

2 - H Y D R O X Y S T I L B A M I D I N E

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

ASSOCIATION METHYLGLYOXAL-BIS (GUANYLHYDRAZONE)

+ 2-HYDROXYSTILBAMIDINE

---

52. B..., fillette de 8 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone, mercapto-6-purine, améthoptérine et anguidine, avec irradiation du système nerveux central. Au début de la cure elle présente une thrombocytopénie et une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 10 jours de traitement aucune amélioration sur le plan hématologique.

Le traitement a entrainé des ulcérations de la muqueuse buccale.

Echec total. (Dose totale 2 g. de chaque produit).

53. R..., garçon de 8 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par Δ -1-cortisone, mercapto-6-purine, leurocristine, irradiation du système nerveux central et améthoptérine. Au début de la cure il présente une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence une cure par méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après un mois de traitement aucune amélioration sur le plan hématologique.

Le traitement a entrainé une anorexie, des vomissements, de la diarrhée, l'apparition d'un liseré gengivo-dentaire et une sensation de brûlure au niveau des talons.

Echec total. (Dose totale 3 g de chaque produit).

54. L..., homme de 21 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par △ -1-cortisone, mercapto-6-purine, irradiation du système nerveux central, améthoptérine, G.E.C.A.-13, et anguidine.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (300 mg de chaque produit tous les deux jours) alors que ce malade présente une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine. Après 8 jours de traitement l'état du malade s'aggrave et il meurt.

Echec total. (1,200 g de chaque produit).

55. A..., homme de 23 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par △ -1-cortisone et leurocristine. Au début de la cure il présente une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (300 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 27 jours de traitement les lymphoblastes augmentent dans la moelle.

Le traitement a entrainé une thrombo-phlébite locale au lieu d'injection.

Echec total. (3,900 g de chaque produit).

56. P..., femme de 21 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. A été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone et anguidine. Au début de la cure on note une infiltration médullaire lymphoblastique.

On commence une cure par méthyl-GAG + 2-HS (300 mg tous les deux jours de chacun des produits). Après 16 jours de traitement, augmentation du nombre des lymphoblastes dans la moelle.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (2,400 de chacun des produits).

57. M..., fillette de 7 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone mercapto-6-purine et améthoptérine. Au début de la cure elle présente des poly-adénopathies ainsi qu'une infiltration lymphoblastique médullaire.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Au bout de 10 jours de traitement, apparition d'une hépato-splénomégalie, les lymphoblastes persistent dans la moelle.

Le traitement a entrainé des nausées, des vomissements, de la diarrhée, ainsi qu'une thrombocytopénie.

Echec total. (1 g de chaque produit).

58. L..., fillette de 3 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone. Au début de la cure elle présente une infiltration lymphoblastique médullaire.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Au bout de 24 jours de traitement aucune amélioration sur le plan de la lymphoblastose n'est notée.

Le traitement a entrainé une diarrhée.

Echec total. (2,400 g de chaque produit).

59. L..., homme de 58 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Au début de la cure il présente une splénomégalie, une anémie, une thrombocytopénie ainsi qu'une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (entre 200 et 400 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 23 jours de traitement apparition d'une hépatomégalie et d'un purpura. Aucune amélioration sur le plan hématologique.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (2,500 de chaque produit).

60. C..., garçon de 10 ans atteint de leucémie lymphoblastique en troisième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par Δ -1-cortisone et mercapto-6-purine. Au début de la cure il présente une hépatomégalie, une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Au bout de 28 jours de traitement aucune amélioration clinique ou hématologique n'est notée.

Le traitement a entrainé une leucopénie importante.

Echec total. (2,800 g de chaque produit).

61. P..., garçon de 7 ans atteint de leucémie aigue lympho-

blastique en première phase évolutive. Il présente au début de la cure une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque tous les deux jours). Après 10 jours de traitement aucune amélioration n'est notée sur le plan clinique et hématologique.

Le traitement a entrainé une ulcération herpétiforme de la cornée.

Echec total. (2 g de chaque produit).

62. E..., homme de 28 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Il a été antérieurement traité par Δ -1-cortisone, leurocristine, podophyllotoxine, G.E.C.A.13. Au début de la cure on note une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 à 400 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 33 jours de traitement aucune amélioration hématologique n'est notée. Le traitement a accentué la thrombocytopénie. On note néanmoins une légère diminution des lymphoblastes dans la moelle.

Le traitement a été bien toléré.

Echec non total. (4,800 g de chaque produit).

63. G..., femme de 61 ans atteinte de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone. Au début de la cure elle présente une thrombocytopénie et une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (200 à 400 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 28 jours

de traitement le sang périphérique est normal. Le taux des lymphoblastes a considérablement diminué dans la moelle.

Le traitement a entrainé une leucopénie et une altération de l'état général.

Rémission incomplète. (4,500 g de chaque produit).

64. L..., garçon de 8 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en troisième phase évolutive. Il a été antérieurement traité par Δ -1-cortisone, mercapto-6-purine et améthoptérine. Au début de la cure on note une infiltration lymphoblastique médullaire.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (150 à 200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 54 jours de traitement la moelle et le sang sont normaux mais la leucoconcentration montre 88 lymphoblastes pour 10 000 éléments.

Le traitement a entrainé une conjonctivite.

Rémission incomplète. (4,700 g de chaque produit).

65. B..., fille de 17 ans atteinte de leucémie lymphoblastique aigue en seconde phase évolutive. Elle a été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone et anguidine. Au début de la cure elle présente une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (300 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 28 jours de traitement la moelle et le sang périphérique sont normaux.

Le traitement a été bien toléré.

Rémission apparemment complète. (4,200 g de chaque prod.)

66. F..., garçon de 3 ans atteint de leucémie aigue lymphoblastique en première phase évolutive. Il a été traité antérieurement par Δ -1-cortisone. Au début de la cure il présente une infiltration lymphoblastique médullaire et sanguine.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (300 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 12 jours de traitement la moelle et le sang sont normaux.

Le traitement a entrainé une dysphagie, une anorexie, une altération de l'état général avec perte de poids, une thrombocytopénie et une leucopénie.

Rémission apparemment complète. (1,800 g de chaque prod.)

oOo

M E T H Y L G L Y O X A L - B I S

(G U A N Y L H Y D R A Z O N E)

E T

2 - H Y D R O X Y S T I L B A M I D I N E

TRANSFORMATION AIGUE

de la

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

67. D..., homme de 61 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban. Au début de la cure il présente une hépatosplénomégalie, une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration lympho-monoblastique de la moelle et du sang.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 à 250 mg tous les deux jours de chaque produit). Après 30 jours de traitement aucune amélioration n'est notée tant sur le plan clinique qu'hématologique.

Le traitement a entrainé une diarrhée.

Echec total. (3,300 g de chaque produit).

68. G..., homme de 56 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban. Au début de la cure il présente une splénomégalie, une anémie, une thrombocytopénie, ainsi qu'une infiltration lymphomyéloblastique de la moelle et du sang.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Au bout de 12 jours aggravation clinique et hématologique. Le malade meurt.

Le traitement a entrainé des vomissements.

Echec total. (1,200 g de chaque produit).

69. P..., garçon de 12 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban, dibromomannitol et splénectomie. Au début de la cure il présente une hépatosplénomégalie, une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration lympho-myéloblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (150 mg de chacun des produits tous les deux jours). Après 24 jours

de traitement aucune amélioration sur le plan hématologique, mais on note une diminution du volume du foie et de la rate.

Le traitement a été bien toléré.

Echec non total. (1,800 g de chaque produit).

70. S..., homme de 62 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban, dibromomannitol et désacétamidocolchicine. Au début de la cure il présente des adénopathies superficielles et une pleurésie dans lesquelles on retrouve une prolifération lymphoblastique.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (300 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 30 jours de traitement aucune amélioration n'est notée.

La cure a été bien tolérée.

Echec total. (4,500 g de chaque produit).

71. L..., femme de 35 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique. Elle a été antérieurement traitée par dibromomannitol. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration lympho-myéloblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (200 à 400 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 18 jours de traitement aucune amélioration n'est notée.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (1,850 g de chaque produit).

72. L..., homme de 27 ans atteint de leucémie myéloïde chronique. Il a été antérieurement traité par misulban. Au début

de la cure il présente une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration lympho-myélo-monoblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (200 à 250 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 46 jours de traitement pas d'amélioration sur les plans clinique et hématologique.

Le traitement a entrainé une érythrodermie généralisée.

Echec total. (5,350 de chaque produit).

oOo

M E T H Y L G L Y O X A L - B I S

(G U A N Y L H Y D R A Z O N E)

E T

2 - H Y D R O X Y S T I L B A M I D I N E

LEUCEMIE GRANULOCYTAIRE AIGUE

73. S..., jeune homme de 16 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure il présente une anémie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang, une thrombocytopénie.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (150 à 400 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 45 jours de traitement le sang est normal, on note une diminution des myéloblastes dans la moelle.

Le traitement a été bien toléré.

Rémission incomplète. (6,600 g de chaque produit).

74. J..., femme de 18 ans atteinte de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Au début de la cure elle présente une infiltration myéloblastique du sang et de moelle. Elle a été antérieurement traitée par Δ -1-cortisone, mercapto-6-purine, améthoptérine.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (300 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 12 jours de traitement on note une légère diminution des myéloblastes dans le sang et la moelle.

Le traitement a été bien toléré.

Echec non total (1,800 de chaque produit)

75. S..., homme de 37 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure on note une hépatosplénomégalie, un purpura, une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 14 jours de traitement on ne note aucune amélioration.

Le traitement a entrainé une importante diarrhée.

Echec total. (1,400 g de chaque produit).

76. S..., homme de 37 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Il a été antérieurement traité par une première cure de méthyl-GAG + 2-HS. Il présente au début de la cure une hépato-splénomégalie, un purpura, une anémie, une thrombocytopénie et une infiltration myéloblastique médullaire et sanguine.

On commence une seconde cure par méthyl-GAG + 2-HS (400mg de chaque produit tous les deux jours). Après 10 jours de traitement le sang est normal, on note une diminution spectaculaire des myéloblastes dans la moelle.

Le traitement a entrainé une diarrhée.

Rémission incomplète. (2 g de chaque produit).

77. P..., homme de 54 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par chloraminophène, Δ -1-cortisone. Au début de la cure il présente des adénopathies, une hépatomégalie, une thrombocytopénie ainsi qu'une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 16 jours de traitement on note une légère diminution des myéloblastes dans le sang.

Le traitement a entrainé des ulcérations de la langue ainsi qu'un moelena.

Echec non total. (1,600 g de chaque produit).

78. P..., femme de 54 ans atteinte de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure elle présente des ecchymoses, un moelena, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang, une anémie, une thrombocytopénie.

On commence un traitement de méthyl-GAG + 2-HS (200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 8 jours de traitement aggravation : la malade meurt.

Echec total. (0,800 g de chaque produit).

79. H..., homme de 45 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Il présente au début de la cure une hépatosplénomégalie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang ainsi qu'une altération de l'état général.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (200 à 300 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 42 jours de traitement l'examen clinique est normal, le sang et la moelle sont normaux.

Le traitement a entrainé des vomissements et une diarrhée.

Rémission apparemment complète (5,600 g de chaque prod.)

80. Q..., homme de 18 ans atteint de leucémie myéloblastique aigue en première phase évolutive. Il a été antérieurement traité par Δ -1-cortisone. Au début de la cure il présente une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang.

On commence une cure par méthyl-GAG + 2-HS (200 à 300 mg de chaque produit tous les deux jours). après 44 jours de traitement on ne note aucune amélioration.

Le traitement a été bien toléré.

Echec total. (5,650 g de chaque produit).

81. Q..., femme de 57 ans atteinte de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Au début de la cure elle présente une anémie, une thrombocytopénie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang.

On commence un traitement par méthyl-GAG + 2-HS (400 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 20 jours de traitement le sang et la moelle sont normaux.

Le traitement a entrainé des vomissements, de la diarrhée, une anorexie.

Rémission apparemment complète (4 g de chaque produit).

82. Q..., garçon de 14 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en seconde phase évolutive. Il a été antérieurement traité par méthyl-GAG, anguidine. Au début de la cure il présente une hépatomégalie, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang, une thrombocytopénie.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (200 à 250 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 26 jours de traitement le sang est normal, on note une forte diminution des myéloblastes dans la moelle.

Le traitement a entrainé des ulcérations buccales, une pharyngite, une laryngite, une conjonctivite, des myalgies, des douleurs cutanées.

Rémission incomplète (3,100 g de chaque produit).

83. P..., garçon de 14 ans atteint de leucémie aigue myéloblastique en première phase évolutive. Il a été antérieurement

traité par améthoptérine, mercapto-6-purine et Δ -1-cortisone. Au début de la cure il présente une hépatosplémégalie, des adénopathies, une infiltration myéloblastique de la moelle et du sang, une anémie, une thrombocytopénie.

On commence une cure de méthyl-GAG + 2-HS (150 à 200 mg de chaque produit tous les deux jours). Après 30 jours de traitement l'examen clinique est normal. La moelle et le sang sont normaux.

Le traitement a entrainé une diarrhée, des vomissements, un moelena, des ulcérations buccales, une pharyngite, une thrombocytopénie.

Rémission apparemment complète (2,850 g de chaque prod.)

oOo

ANALYSE DES RESULTATS

I. EFFICACITE THERAPEUTIQUE

A. LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

I. Méthyl glyoxal-bis (guanylhydrazone) employée isolément

Les résultats sont résumés au tableau I. Sur 17 cures on enregistre 2 rémissions apparemment complètes ; 2 rémissions incomplètes ; 3 échecs non totaux et 10 échecs totaux, soit 23 % d'effets notables et 77 % d'échecs. Les deux rémissions apparemment complètes concernaient un malade en première et un malade en seconde phase évolutive ; tous deux étaient résistants à la Δ -1-cortisone et, respectivement, à la mercapto-6-purine et à l'améthoptérine. La durée de ces rémissions complètes a été respectivement de 5 mois et de 2 mois.

2. Association méthyl-GAG + 2-hydroxystilbamidine.

Les résultats sont résumés au tableau II. Sur 15 cures on enregistre 2 rémissions apparemment complètes, 2 rémissions incomplètes, 1 échec non total et 10 échecs totaux, soit 27 % d'effets notables et 73 % d'échecs. Les deux rémissions apparemment complètes concernaient des malades en première et en seconde phase évolutive. La durée des rémissions a été respectivement de 1 mois et de 3 mois.

METHYL-GAG SEULE (Tableau I)

Phase évolutive N°	Rémissions		Echecs	
	complètes	incom-plètes	non totaux	totaux
1	1	-	2	2
2	1	2	1	5
3	-	-	-	3
Total	2	2	3	10
Pourcentage	23% (7 à 50%[x])		77%	

METHYL-GAG + 2-HYDROXYSTILBAMIDINE (Tableau II)

Phase évolutive N°	Rémissions		Echecs	
	complètes	incom-plètes	non totaux	totaux
1	1	1	1	3
2	1	-	-	6
3	-	1	-	1
Total	2	2	1	10
Pourcentage	27% (8 à 55%[x])		73%	

(x) : limites de confiance au risque 5 %.

B. LEUCEMIE AIGUE GRANULOCYTAIRE

I. Méthyl-GAG employée seule

Les résultats sont portés sur le tableau III. Sur 15 cures thérapeutiques on compte 4 rémissions apparemment complètes, 1 rémission incomplète, 4 échecs non totaux et 6 échecs totaux, soit 1/3 d'effets notables et 2/3 d'échecs. Les 4 rémissions complètes concernent 4 malades en première phase évolutive. La durée respective de ces 4 rémissions a été de 3, 3, 2 mois et 15 jours.

2. Association de méthyl-GAG et 2-hydroxystilbamidine

Les résultats sont résumés au tableau IV. Sur 11 cures thérapeutiques on compte 3 rémissions apparemment complètes, 3 rémissions incomplètes, 2 échecs non totaux et 3 échecs totaux, soit 55 % d'effets notables et 45 % d'échecs. Les 3 rémissions complètes ont duré respectivement 1 mois, 15 jours, une est actuellement en cours.

oOo

METHYL-GAG SEULE (Tableau III)

Phase évolutive N°	Rémissions		Echecs	
	complètes	incom-plètes	non totaux	totaux
1	4	1	1	4
2	-	-	3	2
Total	4	1	4	6
Pourcentage	33% (12 à 62%[x])		66%	

METHYL-GAG + 2 HYDROXYSTILBAMIDINE (Tableau IV)

Phase évolutive N°	Rémissions		Echecs	
	complètes	incom-plètes	non totaux	totaux
1	3	3	-	3
2	-	-	2	-
Total	3	3	2	3
Pourcentage	55% (23 à 83%[x])		45%	

(x) : limites de confiance au risque 5%

C. TRANSFORMATION AIGUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

I. Méthyl-GAG employée isolément

Les résultats sont portés sur le tableau V. Sur 13 cures thérapeutiques on compte 1 rémission apparemment complète, avec retour à l'état de leucémie myéloïde chronique ; 2 rémissions incomplètes, 2 échecs non totaux et 8 échecs totaux, soit 23 % d'effets notables et 77 % d'échecs. La rémission complète a duré deux mois, le malade présentant pendant ces deux mois un tableau de leucémie myéloïde chronique.

2. Association de méthyl-GAG et 2-hydroxystilbamidine

Les résultats sont portés au tableau VI. Sur 6 cures thérapeutiques on compte 1 échec non total et 5 échecs totaux, soit 100 % d'échecs.

oOo

TRANSFORMATIONS AIGUES DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

METHYL-GAG SEULE (Tableau V)

	Rémissions		Echecs	
	complètes	incom-plètes	non totaux	totaux
	1	2	2	8
Pourcentage	23% (5 à 54%[x])		77%	

METHYL GAG + 2 HYDROXYSTILBAMIDINE (Tableau VI)

	Rémissions		Echecs	
	complètes	incom-plètes	non totaux	totaux
	-	-	1	5
Pourcentage	0 (0 à 46%[x])		100 %	

(x) : limites de confiance au risque 5%.

II. TOLERANCE

Les cures de méthyl-GAG ou de son association avec la 2-hydroxystilbamidine s'accompagnent très fréquemment de symptômes dépendant de leur toxicité ; il faut noter cependant que 26 malades ont bien supporté leur cure.

La fréquence des divers symptômes est donnée dans le tableau VII.

Les troubles gastro-intestinaux apparaissent au premier plan, ainsi que les ulcérations de la muqueuse buccale. Il n'y a pas eu d'évidence clinique d'hypoglycémie ; par prudence, l'ingestion de quelques morceaux de sucre accompagnait toujours les perfusions (qui consistaient d'ailleurs en dilutions dans du sérum glucosé).

La fréquence de ces troubles ne semble pas diminuée par l'administration de la méthyl-GAG tous les deux jours.

Par ailleurs, la fréquence des troubles est en général comparable pour la méthyl-GAG seule ou pour l'association avec la 2-hydroxystilbamidine. Il faut noter que les thrombophlébites au point d'injection et les ulcérations cornéennes ne sont survenues que chez les malades traités par méthyl-GAG + 2-hydroxystilbamidine.

oOo

TABLEAU VII

	METHYL-GAG seule (45 malades)	METHYL-GAG seule (32 malades)
TROUBLES DIGESTIFS		
Anorexie	3	2
Nausées	4	6
Vomissements	6	5
Diarrhée	9	8
Hématémèse	1	0
Moélena	1	0
Douleurs abdominales	3	0
TROUBLES CUTANEO-MUQUEUX		
Stomatite et ulcérations buccales	6	3
Pharyngite	0	1
Laryngite	0	1
Liseré gingivo-dentaire	0	1
Dermatite	1	2
Thrombophlébite au point d'injection	0	3
Ulcérations cornéennes	0	3
SIGNES GENERAUX		
Clocher thermique	1	0
Sueurs	1	0
Perte de Poids	2	1
Asthénie	2	1
DESORDRES HEMATOLOGIQUES		
Leucopénie	7	5
Thrombocytopénie	7	4

C O N C L U S I O N

Le présent travail permet de préciser, dans les limites de l'interprétation statistique, les indications thérapeutiques de la méthyl glyoxal-bis (guanylhydrazone) et de son association avec le 2-hydroxystilbamidine :

Dans les leucémies aigues lymphoblastiques, la méthyl-GAG est moins active que les produits actuellement utilisés en clinique humaine ; elle est donc à réserver aux formes résistantes à ces produits. L'association n'est pas plus efficace.

Dans les transformations aigues de la leucémie myéloïde chronique, dont on connait l'évolution rapidement sévère, la méthyl-GAG semble avoir une efficacité inférieure à celle de la leurocristine ; le nombre de cas soumis à l'association est trop faible pour qu'on puisse en tirer une conclusion.

Dans les leucémies granulocytaires aigues, le produit entraine 1/3 de rémissions, proportion supérieure à celle qui était obtenue jusqu'à présent avec d'autres drogues. De plus bien que le nombre de cas soit trop faible pour permettre une affirmation, il nous parait que l'association méthyl-GAG + 2-hydroxystilbamidine est plus efficace que le produit seul, et ceci sans augmentation de la toxicité.

En conclusion, l'association méthyl-glyoxal-bis (guanylhydrazone) + 2 hydroxystilbamidine nous semble actuellement indiquée dans les leucémies granulocytaires aigues.

Vu le Président de Thèse

JEAN BERNARD

Vu le Doyen de la Faculté

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

B I B L I O G R A P H I E

1. BAHNER C.T., BARCLAY L.R., BIGGERSTAFF G., BILANCIO D.E., BLANC G.W., CLOSE M., ISENBERG M.M. & PACE E.

Compounds for Cancer Studies.
J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4838

2. BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT Cl. et WEIL M.

Premiers résultats de l'association du méthylglyoxal bis (guanylhydrazone) et de la 6 mercapto-purine dans le traitement des leucémies aigues de la série granulocytaire.

Nouv. Rev. Fr. d'Hématologie 1964, 4, 448

3. BURCHENAL J.H., LYMAN M.S., PURPLE J.R., COLEY V., SMITH S., & BUCHOLZ E.

Therapeutic, combination, and resistance studies on certain imidazolin phtalanilide derivatives in mouse leukemia.

Cancer Chemoth. Rep. 1962, 19, 19

4. BURCHENAL J.H., PURPLE J.R., BUCHOLZ E., & STRAUB P.W.

Potentiation of methylglyoxal bis (guanylhydrazone) by stilbamidine in transplanted mouse leukemia.

Cancer Chemoth. Rep. 1963, 29, 85

5. FREEDLANDER B.L., & FRENCH F.A.

Carcinostatic activity of polycarbonyl compounds and their derivatives.
II. glyoxal bis (guanyl-hydrazone) and derivatives.

Cancer Res. 1958, 18, 360

6. FREEDLANDER B.L., FRENCH F.A. & BLANZ E.V. Jr

Studies of drug combinations on transplanted mouse tumors VII.

Cancer Res. 1961, 21 (10) (2), 696

7. FREIREICH E.J. & FREI E. III

Clinical studies of intravenous methyl-glyoxal-bis-guanylhydrazone (CH_3-GAG)

Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1962, 3, 319

8. FREIREICH E.J., FREI E. & KARON M.

Methylglyoxal bis (guanyl-hydrazone) : a new agent active against acute myelocytic leukemia.

Cancer Chemoth. Rep. 1962, 16, 183

9. FRENCH F.A., FREEDLANDER B.L. & BLANZ E.V.

Chemotherapy studies on transplanted mouse tumors.

Cancer Chemother. Screening Data XI.
Cancer Res. 1961, 21 (8) (2), 343

10. FRENCH F.A. & FREEDLANDER B.L.

Carcinostatic action of polycarbonyl compounds and their derivatives.
I. 3-ethoxy-2-ketobutyraldehyde and related compounds.

Cancer Res. 1958, 18, 172

11. GOLDIN A., VENDITTI J.M., KLINE I. & MANTEL N.

Evaluation of antileukemic agents employing advanced leukemia L 1210 in mice. II.

Cancer Res. 1960, 20, 382

12. GOLDIN A., VENDITTI J.M., KLINE I. & MANTEL N.

Evaluation of antileukemic agents employing advanced leukemia L 1210 in mice. IV.

Cancer Res. 1961, 21, 27

13. HOLLAND J.F., HIHICH E., BRYANT B. & MULHERN A.I.

Growth inhibition of transplanted rodent tumors

by glyoxal bis (guanylhydrazone).

Cancer Res. 1961, 21, 15

14. LEVIN R.H., BRITTIN G.M. & FREIREICH E.J.

Different patterns of remission in acute myelocytic leukemia : a compar ison of the effect of methyl-glyoxal bis (guanylhydrazone) and 6-mercapto-purine.

Blood 1963, 21, 689

15. MATHE G., AMIEL J.L., SCHNEIDER M., CATTAN A., SCHWARZENBERG L. & COUDIERE H.

Essai de traitement des leucémies aigues par la méthyl-glyoxal-bis (guanyl-hydrazone)

Rev. Franç. ét.clin. et biol. 1963, 8, 1035

16. MATHE G., SCHNEIDER M., CATTAN A., AMIEL J.L. & SCHWARZENBERG L.

Clinical trials with methylglyoxal-bis (guanylhydrazone) and with N-isopropyl- -(2-methylhydrazine)-p-toluamide in various leukemias and hematosarcomas.

Chemotherapy of Cancer, p. 204 - Placidus A : Plattner (Editor)
Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1964

17. MIHICH E., REGELSON W., ENGLANDER C.L., COSTA G., SELAWRY O. & HOLLAND J.F.

Hypoglycemic effects caused by methylglyoxal-bis-guanylhydrazone in Animals and Man.

Cancer Chemoth. Rep. 1962, 16, 177

18. MIHICH E., SIMPSON C.L., & MULHERN A.I.

Antitumor effects and toxicology of methyl-glyoxal bis guanyl hydrazone

Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1959, 3 (1),43

19. MIHICH E., SIMPSON C.L. & MULHERN A.I.

Pharmacology of methyl-glyoxal bis (guanyl-hydrazone). The toxic and pathologic effects.

Cancer Res. 1962, 22, 962

20. OETTGEN H.F. & BURCHENAL J.H.

Zur Wirkung des glyoxal-bis (guanyl-hydrazones) auf die transplantierte maus leukemie.

Medizinische, 1959, 29/30, 1362

21. REGELSON W. & HOLLAND J.F.

Clinical study of parenteral methyl-GAG diacetate.

Cancer Chemoth. Rep. 1961, 11, 81

22. REGELSON W. & HOLLAND J.F.

Clinical experience with methylglyoxal-bis guanylhydrazone dihydrochloride : a new agent with clinical activity in acute myelocytic leukemia and the lymphomas.

Cancer Chem. Rep. 1963, 27, 15

23. SCHOENBACH E.B. & GREENSPAN E.M.

The pharmacology, mode of action and therapeutic potentialities of Stilbamidine, Pentamidine, Propamidine and other Aromatic Diamidines. A review.

Medicine 1948, 27, 327

24. SHAW R.K. & CREGER W.P.

Methylglyoxal (bis guanylhydrazone) NSC-32946 in the treatment of acute myeloblastic and monoblastic leukemia in adults.

Cancer Chem. Rep. 1964, 36, 63

25. THIELE J. & DRALLE E.

Zur Kenntnis des Amidoguanidins. I. Condensationsprodukte des Amidoguanidins mit Aldehyden und ketonen der Fettreihe.

Annalen der Chemie 1898, 302, 275

26. TIDBALL M.E. & RALL D.P.

Toxicity of Methyl glyoxal bis-guanyl hydrazone (CH_3-GAG) in the Macacca Mulatta.

Proc. Am. Assoc. Cancer Research 1962, 3, 367

27. UNDERWOOD G.E.

The Antiviral Activity of Dicarbonyls and Related Compounds.

5th National Medicinal Chemistery Symposium pp. 58-62, East Lansing, Mich. 1956

28. UNDERWOOD G.E. & WEED S.D.

Glyoxal and Related Compounds as Potential Blood Sterilizing Agents.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1956, 93, 421

29. VENDITTI J.M., GOLDIN A. & SHELDON D.R.

The antileukemic effectiveness of methyl glyoxal bis (guanylhydrazone) in mice. Studies of cross-resistance and combination chemotherapy.

Cancer Chemoth. Rep. 1963, 28, 1

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90